

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N° 676

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Hugues, Yves, Paul LASSERRE

né le 17 août 1937 à Bordeaux (Gironde)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 1964

L'ANEMIE HEMOLYTIQUE

PAR DEFICIT EN PYRUVATE-KINASE

Président : Monsieur René FAUVERT,

Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1964

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Hugues, Yves, Paul LASSERRE

né le 17 août 1937 à Bordeaux (Gironde)

Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

L'ANEMIE HEMOLYTIQUE

PAR DEFICIT EN PYRUVATE-KINASE

Président : Monsieur René FAUVERT,

Professeur



PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulouguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER.

1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
— —	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUGHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	{ BOURLIÈRE (F.)
Physiologie	{ LÉVY (M ^{lle} J.)
Physique médicale	{ DEJOURS (P.)
Radiologie médicale	{ KELLERSHOHN (L.)
	{ GOUGEROT (L.)
	{ FISCHGOLD (H.)

II. -- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	{ CABROL (G.) COUINAUD (G.) GILLOT (G.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (M^{lle} P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	{ N. du BOUCHET (M^{me}) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	{ BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLON (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports . . .	PLAS (F.)
Biologie médicale	{ BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	{ BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie . . .	{ CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	{ HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (B.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	{ BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M^{me} L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Maladies infectieuses	{ DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	{ ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHEL (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	{ BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	{ CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOLLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (M^{me} C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	{ AUVERT (M^{me} B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (M^{me} M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie . . .	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	{ GOLVAN (Y.) HO THI SANG (M^{lle}) LAPIERRE (J.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.)
Clinique chirurgicale . . .	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique. . .	BARUK (H.)
Clinique obstétricale . . .	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique . . .	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie.	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE { BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque .	{ M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)
Bibliothécaires.	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A mon père et à ma mère,

A tous les miens,

et à tous mes amis.

A Monsieur le Professeur René FAUVERT

Professeur de la Chaire de Biologie Médicale
Médecin des Hôpitaux.

Il nous a fait le grand honneur de présider
notre thèse,

Qu'il veuille bien recevoir l'expression de
notre respectueuse reconnaissance .

A Monsieur le Professeur Agrégé Pierre BOIVIN

Médecin des Hôpitaux

Nous lui exprimons notre profond sentiment d'admiration pour sa haute culture scientifique, sa constante bienveillance, sa grande modestie.

Qu'il trouve ici l'expression de notre immense gratitude pour son aide tout au long de ce travail qu'il a bien voulu nous confier.

A Monsieur le Docteur Jacques MALLARME

Nous tenons à le remercier pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde et respectueuse gratitude.

A Monsieur le Docteur Maurice AUDRY

Médecin-Chef de Service à l'hôpital Départemental de
Nanterre (Seine).

Il a bien voulu nous accueillir dans son service où il est pour nous un maître plein de sollicitude.

Qu'il veuille bien recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre admiration.

A Monsieur le Docteur Jean GUILLEMIN

Médecin-Chef de service à l'Hôpital Départemental de
Nanterre (Seine).

Nous le remercions pour tout ce que nous
avons appris auprès de lui et pour la bien-
veillance qu'il nous a toujours témoignée.

A Monsieur le Docteur Raoul PERROT

Médecin-Chef de Service de l'Hôpital de Neuilly (Seine)

Il nous a fait bénéficier de son vivant enseignement et de son expérience , sa grande bonté nous rend sa personnalité encore plus attachante.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre attachement et de notre respectueuse reconnaissance.

A mes maîtres pendant mon Externat dans les Hôpitaux de Paris.

Monsieur le Docteur H. WELTI

Monsieur le Professeur Agrégé C. ALBAHARY

Monsieur le Professeur Agrégé P. MORIN

Monsieur le Docteur C. BACH

Monsieur le Docteur P. PETIT

INTRODUCTION

La découverte des déficits de certains enzymes du cycle de dégradation anaérobie du glucose a permis de rattacher certaines Anémies Hémolytiques Héréditaires à un mécanisme biologique précis.

Le déficit d'une activité enzymatique peut avoir plusieurs explications et résulter, théoriquement, de l'un des mécanismes suivants :

- Insuffisance ou absence de synthèse de la molécule protéique enzymatique,
- Anomalie de structure de cette même molécule dont la conséquence peut être une modification de son activité,
- Défaut de coenzyme ou d'activateur,
- Présence d'inhibiteur.

La biochimie moderne explore chacun de ces mécanismes éventuels. Elle a permis la description d'isoenzymes érythrocytaires différents par leurs propriétés physico-chimiques et même dans quelques cas d'enzymes anormaux.

Seul fournisseur important d'énergie au globule rouge le catabolisme anaérobie du glucose joue un rôle essentiel dans l'intégrité érythrocytaire. Le déficit de l'un des nombreux enzymes qui interviennent dans cette chaîne catabolique, bloque celle-ci à tel ou tel niveau ou la dévie . L'insuffisance d'apport énergétique retentit sur la durée de vie de l'hématie, encore que le lien exact entre le déficit enzymatique et l'hyperhémolyse reste le plus souvent mal connu.

Le schéma ci-après de la dégradation anaérobie du glucose directe par la voie de trioses, latérale par la voie de s pentoses, montre le siège du blocage dans les trois anomalies enzymatiques décrites :

- la glucose 6.phosphodéshydrogénase
- la 2-3 diphosphoglycérate mutase
- la pyruvate-kinase.

oOo

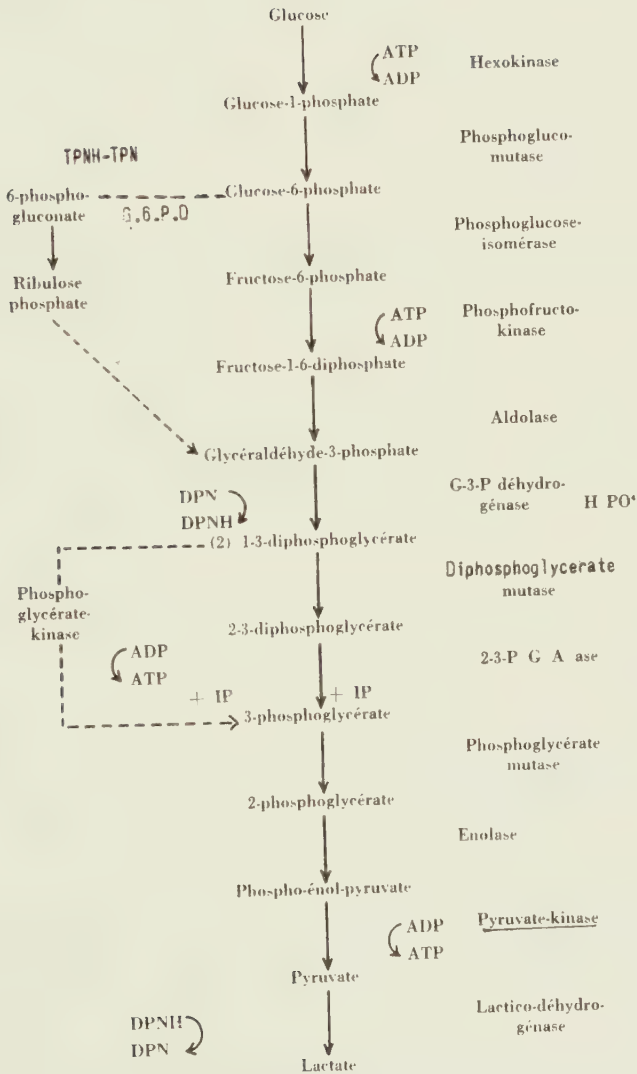


Schéma (simplifié) de la dégradation anaérobie du glucose

HISTORIQUE

Depuis une vingtaine d'années une série d'anémies hémolytiques congénitales ont été progressivement séparées de la maladie de Minkowsky-Chauffard.

L'existence d'anémies hémolytiques constitutionnelles non sphérocytaires est en effet de connaissance assez récente puisque c'est en 1939 que THOMPSON en fit pour la première fois une étude sur 3 cas familiaux et put alors écrire : "Notre conception actuelle est qu'il existe une anémie hémolytique familiale qui n'est ni la sphérocytose héréditaire, ni la drépanocytose, ni l'anémie erythroblastique décrite par COOLEY".

Il note comme principaux signes hématologiques , l'absence de microsphérocytose et la fragilité osmotique globulaire normale. Il souligne en outre l'inefficacité de la splénectomie.

Rétrospectivement, il faut signaler que BATY en 1930 avait déjà décrit une anémie hémolytique sévère avec fragilité osmotique normale chez un garçon de 3 ans, sur lequel la splénectomie n'entraîna pas de résultat puisque l'ictère et l'anémie persistaient avec un taux de réticulocytes entre 30 et 90 %.

HADEN en 1947 décrivit 2 familles l'une Américaine , l'autre Hongroise dans lesquelles plusieurs membres, de plusieurs générations étaient atteints d'un "nouveau type d'ictère hémolytique congénital", sans sphérocytose, avec tendance à la macrocytose et résistance globulaire osmotique normale.

De nombreux autres cas d'anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire furent alors rapportés.

CROSBY en 1950 rapporte l'histoire d'une famille Américaine dont 7 - peut-être 9, des 36 membres étaient porteurs d'une anémie hémolytique constitutionnelle non sphérocytaire.

KAPLAN et ZUELZER toujours en 1950 en publient 3 observations à propos de 3 des 6 enfants d'une famille Franco-Canadienne. La même année, les mêmes auteurs dans une autre publication rapportent les cas de 2 soeurs d'origine Italo-Américaine.

Une autre observation d'anémie hémolytique sans sphérocytose fut décrite en 1951 par FEINBERG et WATSON chez un sujet de race noire.

En 1953 DACIE et ses collaborateurs en décrivaient 5 nouveaux cas.

Et HOLLIDAY, la même année, 4, dans une même famille.

A partir de 1954, plusieurs auteurs (MOTULSKY-CROSBY et RAPPAPORT à propos de 4 sujets - DACIE à propos d'un 6e cas - et en France dans le service du Professeur M. LAMY (Thèse de J. CABANNES) à propos de 3 cas dans 2 familles) ont alors repris l'ensemble de la littérature concernant les anémies hémolytiques congénitales non sphérocytaires et en ont dégagé les principaux caractères.

. Sur le plan clinique, ces anémies débutent le plus souvent dans l'enfance, leur symptomatologie est dominée par 3 signes : l'anémie, la splénomégalie, l'ictère. Le trait clinique majeur qui les distingue de la sphérocytose héréditaire est l'absence d'action de la splénectomie.

. Au point de vue hématologique, les auteurs insistent sur la normo ou macrocytose, l'absence de sphérocytose, la résistance globulaire normale aux solutions hypotoniques et la très nette diminution du temps de survie des hématies.

Mais surtout dès 1954, DACIE établit une première classification de ce groupe manifestement hétérogène des anémies hémolytiques congénitales non sphérocytaires, en 2 catégories selon les résultats de l'épreuve de l'autohémolyse à l'étude de SELWYN et DACIE.

Dans le type I de ces auteurs, l'autohémolyse spontanée in vitro est, après 48 heures de séjour à l'étuve, normale ou peu élevée. Elle est diminuée, mais moins que celle des hématies normales, en présence de glucose.

Dans le type II, l'autohémolyse spontanée est très intense, non diminuée ou majorée par le glucose mais corrigée par l'adénine-tri-phosphate (ATP).

(Rappelons que dans la sphérocytose héréditaire, l'autohémolyse spontanée est très intense, mais corrigée par le glucose et l'ATP).

Ce fut ensuite l'époque des études biochimiques et métaboliques. Les érythrocytes extraits de la circulation et exposés à l'étuve in vitro utilisent le glucose du milieu d'incubation selon le cycle d'EMBDEN-MEYERHOF (qui lorsqu'il se développe jusqu'à la formation de lactate permet, pendant un certain temps la régénération de l'ATP intracellulaire) et la voie latérale des pentoses.

Déjà en 1954 DACIE note chez les 4 patients de type II une utilisation basse du glucose à 25 % ou 30% de la normale.

En 1955 MOTULSKY, GRABIO, BURKARD et FINCH signalaient qu'ils avaient trouvé dans plusieurs cas d'anémie hémolytique congénitale sans sphérocytose des désordres dans les proportions cellulaires des intermédiaires phosphorylés, en particulier ils avaient noté une augmentation du 2-3.diphosphoglycérate (DPG).

En 1957 PRANKERD étudiait 4 cas d'anémie hémolytique héréditaire non sphérocytaire et trouvait pour un de ses malades (le cas n° 2) des critères métaboliques normaux alors que les 3 autres présentaient de gros défauts notamment un contenu bas d'ATP (et de 2-3 DPG), une consommation de glucose déficiente dans 2 cas, et des échanges de P^{32} orthophosphate diminués (le P^{32} orthophosphate s'échange, à l'étuve, avec le phosphate non marqué à l'intérieur des cellules rouges. Le taux d'échange est sous la dépendance de la glycolyse dans les cellules puisque le P radio-actif est retrouvé incorporé dans les esters-phosphates des cellules. Ceux-ci peuvent être isolés et les échanges estimés à travers eux).

ROBINSON, LODER et DE GRUCHY, étudiant 1 sujet de type I et 3 sujets de type II, concluent que le défaut dans la glycolyse est, dans les 2 types, dû à une diminution d'activité d'un ou plusieurs enzymes. Cependant le siège de l'anomalie est différent suivant le type ce qui a permis de préciser partiellement la signification biochimique des types I et II de DACIE.

Dans le type I, il y avait une chute du 2-3 DPG et de sa radio-activité propre beaucoup plus rapide que chez des sujets normaux.

Les auteurs en concluaient que les cellules étaient incapables de synthétiser le 2-3 DPG et que par conséquent le déroulement du cycle était entravé à un stade antérieur à la formation de ce corps.

Dans le type II le fait notable était l'augmentation nette du 2-3 DPG qui à l'étuve persistait à des taux très élevés tandis que sa radio-activité propre s'élevait progressivement. Les auteurs concluaient que le DPG était bien synthétisé mais que celui-ci ne pouvait pas se cataboliser du fait de la présence d'un blocage du cycle au-delà de son emplacement de synthèse. Ce blocage avait pour résultat une diminution de la production d'ATP.

Ces auteurs avaient en effet noté en outre dans les 4 cas une diminution de la production d'ATP.

Comme dans la glycolyse, la production d'énergie sous forme d'ATP est essentielle au maintien de l'intégrité structurale des cellules rouges, la réduction de leur durée de vie apparaissait donc être due en premier lieu à cette diminution de production d'énergie.

Reprenant cette théorie DE GRUCHY et SANTA MARIA en 1960 expliquaient comment l'ATP qui ne peut pas pénétrer à travers la membrane des hématies, peut cependant agir comme une source d'énergie.

Il est probable que l'ATP ajouté au sang dans le test d'auto-hémolyse est d'abord converti en ADP par une phosphatase du plasma. Cet ADP ainsi formé peut alors être à son tour converti dans la membrane des érythrocytes en ATP et AMP par action de l'adénylate-kinase :



Une partie de l'ATP pénètre dans la cellule, reconstitue au moins en partie les réserves cellulaires et réduit l'hémolyse.

TANAKA et VALENTINE en 1961-62 confirment cette théorie et montrent en outre que l'ADP-l'AMP et d'autres composés tels que le DPN - le TPN - le GSH - le CoA sont eux aussi capables de corriger partiellement l'augmentation de l'autohémolyse probablement en agissant eux aussi comme sources d'énergie.

Puis les dosages d'enzymes ont permis d'identifier et d'isoler diverses érythroenzymopathies tels les déficits en glucose 6 phosphodéshydrogénase (G6PD), en 2-3 diphosphoglycérémotase (DPGM) en glutathio-réductase et en pyruvate-kinase (PK), tandis qu'était également identifié le déficit isolé en glutathion réduit (GSH).

On a tenté de superposer les déficits enzymatiques à la classification de DACIE.

Le tableau ci-après résume les données actuelles des corrélations entre les premiers et la seconde.

Il montre avec évidence que le type I comprend de multiples types de déficits enzymatiques et que jusqu'ici le type II semble ne comprendre que des déficits en pyruvate-kinase.

TYPE I	TYPE II
Déficits en : G-6-PD 2-3-DPGM GSH Glutathio réductase et certains déficit en PK.	- la plupart des déficits en PK

Le déficit en PK a été étudié pour la première fois en 1961-62 par TANAKA et VALENTINE qui mirent au point une méthode spectrophotométrique de dosage de la pyruvate-kinase, dérivée de celle de BUCHER et PFLEIDERER, et trouvèrent un déficit spécifique en pyruvate-kinase dans les érythrocytes de 7 patients atteints d'anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire de type II.

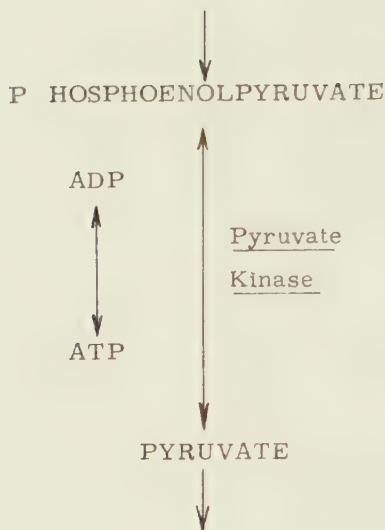
Par rapport aux valeurs en pyruvate-kinase des hématies normales (2 à 3,4 Unités) celles des 7 patients étaient très basses. Chez 2 d'entre eux, on ne retrouvait même - aux conditions de dosage - aucune trace de l'activité de la pyruvate-kinase.

Aucune corrélation absolue cependant n'existait entre la sévérité de l'anémie et les résultats du dosage. Ce fait pour les auteurs, tenait aux conditions même du dosage.

Quant aux hétérozygotes, il y avait chez eux des variations considérables mais la moyenne d'activité était environ égale à la moitié de celle des sujets normaux. Il n'y avait pas cependant de limite de séparation nette entre les sujets normaux ayant une activité de P.K. basse d'une part, et les hétérozygotes ayant une activité de P.K. relativement élevée d'autre part.

Il en était de même pour la zone frontière entre hétéro et homozygote.

Sur le plan pathogénique, la pyruvate-kinase catalyse la conversion du phosphoénol pyruvate (PEP) en pyruvate (P)



Elle est donc responsable d'une étape métabolique au cours de laquelle, pour chaque molécule de glucose qui la franchit, 2 molécules d'ATP se régénèrent à partir d'ADP.

Les auteurs en concluent que le déficit en pyruvate-kinase entraîne un trouble dans la production d'énergie qui lui-même entraîne un handicap métabolique critique pour les érythrocytes affectés d'où provient leur destruction prématurée *in vivo*.

Enfin, en 1963, Bernard DREYFUS, en faisant la synthèse des travaux et des acquisitions effectués dans le domaine des anémies hémolytiques congénitales non sphérocytaires, a pu proposer une première classification biochimique de celles-ci en 4 groupes. L'anémie hémolytique par déficit en pyruvate-kinase fait partie du Groupe I c'est-à-dire celui où la maladie "résulte d'un déficit en un enzyme qui intervient dans la glycolyse anaérobie".

Depuis la première description par TANAKA et VALENTINE du déficit congénital en pyruvate-kinase, une quarantaine de cas dans le monde en ont été rapportés ou simplement signalés (DACIE-PRANKERD). Malheureusement sur un grand nombre d'entre eux on ne possède pas encore beaucoup de détails, en particulier sur ceux rapportés à Lisbonne, en août 1963 au IX^e Congrès de la Société Européenne d'Hématologie, dont les rapports détaillés n'ont pas encore été publiés.

TANAKA-VALENTINE et coll. ont étudié 9 malades (5 hommes 4 femmes de 1 à 39 ans) atteints d'un déficit en pyruvate-kinase.

L'âge de la première manifestation, la sévérité des symptômes cliniques, le degré d'anémie, la nécessité de recourir à des transfusions variaient dans de grandes proportions.

La splénectomie pratiquée chez 4 des 9 sujets n'a pas eu de résultat significatif (quoique 2 d'entre eux en aient tiré un bénéfice certain).

Les hématies de ces malades avaient une autohémolyse augmentée et cette augmentation paraissait proportionnelle à la sévérité de l'affection. Un seul des sujets avait une autohémolyse normale et, précisément, il n'était pas anémique au moment de l'examen.

Cette augmentation de l'autohémolyse n'était pas corrigée par le glucose (encore que celui-ci ait entraîné une diminution nette de l'autohémolyse chez 2 malades) et l'était par l'ATP.

Les études enzymatiques ont pu mettre en évidence dans les érythrocytes des 9 patients une activité de la pyruvate-kinase notablement réduite. Les leucocytes eux avaient une activité P.K. normale.

La glucose 6 phosphodéshydrogénase et les enzymes du cycle de Embden-Meyerhof, autres que la P.K., étaient normaux ou avaient une activité augmentée.

Les études génétiques indiquaient que le défaut se transmettait suivant un mode récessif.

BOWMAN-PROCOPIO ont publié 5 cas d'enfants atteints d'un syndrome hémolytique sévère découvert chez les collatéraux de la 4^e génération d'une famille de Pennsylvanie.

On notait chez eux une pâleur, un ictère et une splénomégalie dès le plus jeune âge, associés à une proéminence assez caractéristiques des bosses frontales, avec sur les radios un épaissement des os de la voûte crânienne.

L'hémolyse *in vitro* des hématies était notablement augmentée, réduite de façon minime par le glucose mais ramenée à un taux normal par l'ATP.

La durée de vie moyenne des hématies marquées au radiochrome était mesurée chez 3 malades splénectomisés. Elle était respectivement de 5,4-6,7 et 9,3 jours dans la circulation de sujets compatibles receveurs volontaires (N= 110 - 120 jours) et de 12 à 13,1 jours dans la propre circulation des malades. Dans la circulation des enfants et dans celle des receveurs normaux, la disparition des hématies marquée se faisait selon 2 courbes avec des T $1/2$ allant

de 0,7 à 2,9 jours pour la première pente , et de 8,3 à 15,3 jours pour la seconde ce qui signifie la présence d'une double population d'hématies à durée de vie différente.

Les valeurs de pyruvate-kinase furent trouvées très basses (0,09 - 0,17 - 0,0) chez 3 des malades (quant aux 2 autres la nécessité de transfusions très fréquentes interdisait la pratique du dosage.).

L'activité des autres enzymes glycolytiques était normale ou augmentée , le contenu des cellules en glutathion réduit était normal et ce dernier restait stable après épreuve à l'acétylphénylhydrazine.

Par ailleurs le taux de Glucose 6 phosphodeshydrogénase était normal.

Les 4 couples de parents dont étaient nés ces 5 enfants avaient tous des taux intermédiaires, inférieur à 1,73 Unités, correspondant au taux considéré par VALENTINE comme propre à l'état hétérozygote.

La splénectomie stoppa les recours aux transfusions de sang et permit aux anomalies osseuses de régresser. La radio-activité incluse dans la rate d'un malade splénectomisé 2 jours après ingestion d'hématies marquées au radio-chrome mettait en évidence l'existence d'un trappage splénique.

Sur le plan génétique la maladie se transmettait comme un caractère récessif.

BRUNETTI et ses collaborateurs, ont également mis en évidence une réduction de l'activité de la pyruvate-kinase des hématies de 2 malades atteints d'anémie hémolytique héréditaire non sphérocytaire du type II (SELWYN et DACIE).

Ces sujets étaient atteints depuis la naissance ou l'enfance, d'une anémie modérée, normo-chrome, légèrement macrocytaire. La présence de quelques cellules irrégulièrement contractées ou crénelées était notée.

L'autohémolyse des hématies était notablement accrue mais elle pouvait être ramenée à la normale par l'ATP (ainsi que par l'ADP et l'AMP) . Le glucose au contraire ne réduisait pas le degré d'hémolyse.

La fragilité osmotique était normale.

L'activité de la pyruvate-kinase des érythrocytes était grandement réduite, un cinquième environ de l'activité normale. Tous les autres enzymes glycolytiques étaient normaux ainsi que le taux

de glutathion réduit et sa stabilité. On trouvait enfin une diminution du contenu cellulaire en ATP de l'ordre de 40 %.

Les auteurs ont pu également étudier 42 collatéraux de leurs patients - 35 avaient une activité de la pyruvate-kinase égale en moyenne à la moitié, approximativement, de la normale. En particulier la mère et les 2 enfants du 1er, les 2 parents et une soeur du 2e avaient des taux de pyruvate-kinase intermédiaires.

DE GRUCHY et LODER ont étudié 8 cas d'anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire du type II (SELWYN et DACIE) dans 6 familles.

Les taux de pyruvate-kinase étaient très bas dans 3 cas modérément abaissés dans 4 et normal dans 1 (cependant, pour les auteurs, si on tient compte pour ce dernier cas de l'importance de la réticulocytose, le taux peut être considéré comme bas), les autres enzymes du cycle glycolytique étaient normaux ou, plus fréquemment, augmentés.

Dans les 6 cas, où ils furent dosés, les taux de DPN et DPNH étaient ou diminués ou à la limite inférieure de la normale.

Enfin la glucose 6 phosphodéshydrogénase était normale ou augmentée dans tous les cas.

WALLER et LOEHR ont trouvé chez 3 malades un déficit en pyruvate-kinase.

La durée de vie des hématies marquées au radio-chrome était réduite de façon significative.

La résistance osmotique était légèrement abaissée.

Les taux de pyruvate-kinase oscillaient entre 0 et 8 % de la normale.

La consommation du glucose, ainsi que le taux d'ATP cellulaire étaient diminués de façon nette et le rapport $\frac{\text{ATP}}{\text{ADP}}$ était plus petit que normalement.

La constante de MICHAELIS de la pyruvate-kinase pour le phosphoénolpyruvate était 2 à 4 fois plus haute que pour des hématies normales. Les auteurs en concluaient à la formation d'un enzyme pathologique ayant une affinité pour le substrat plus faible que celle d'un enzyme normal .

BUSCH a rapporté que dans une famille Allemande de 9 membres 3 personnes sur 7 examinées souffraient d'une anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire de type I (SELWYN et DACIE) avec déficit sévère en pyruvate-kinase dans les hématies et également, dans les leucocytes.

En outre l'auteur a pu mettre en évidence chez les membres sains de la même famille, en particulier chez les 2 parents, un déficit en pyruvate-kinase aussi important que ceux des enfants malades.

OSKI et DIAMOND ont publié 3 cas de déficit en pyruvate-kinase dont 2 furent dépistés en reprenant l'étude de sujets connus comme porteurs d'une anémie hémolytique héréditaire encore inexplicée.

L'ictère et l'apparition de l'anémie dans l'enfance étaient la règle. Dans tous les cas on avait noté une splénomégalie. La sévérité de l'anémie hémolytique était variable. Un des malades (cas n° 1) avait dû subir une exsangüino-transfusion.

Chez les sujets atteints le test d'autohémolyse était perturbé et non corrigé par le glucose. Chez les 3 malades les taux de glucose 6 phosphodéshydrogénase et de phosphoglycérate-kinase étaient élevés et les tests de stabilité du glutathion effectués chez 2 d'entre eux donnaient des résultats normaux.

Pour ce qui est de la fragilité osmotique à l'étuve, le cas n° 1 avait une population de cellules "osmotiquement" fragiles après 34 heures d'incubation, tandis que le cas n° 2 montrait seulement une proportion minime de cellules anormales (après splénectomie) et que dans le cas n° 3 (qui appartenait à la même famille que le cas n° 2) on ne trouvait aucune cellule anormalement fragile après 34 heures d'incubation.

Les taux de pyruvate-kinase pour les 3 malades allaient de 0,1 à 0,3 unité.

3 parents et 2 collatéraux de ces malades furent également étudiés. Chez eux, les taux allaient de 0,53 à 0,96 Unité, soit des valeurs intermédiaires entre celles des sujets normaux et celles des sujets malades, ce qui prouve le caractère hétérozygote de ces derniers sujets.

La chute du contenu cellulaire en ATP qui, normalement, est de 20 % après 8 heures d'incubation, était de 48,4 % pour le cas n° 1 et de 34,6 % pour le cas n° 2. De plus, le cas n° 1 avait un taux d'ATP globulaire anormalement bas, et le cas n° 2 un taux dans les limites de la normale en dépit d'un chiffre très élevé de réticulocytes. Compte-tenu du fait que ceux-ci contiennent 2 1/2 à 3 fois plus d'ATP qu'une cellule mature, ces valeurs pour les auteurs peuvent être considérées comme significativement basses.

Les auteurs notaient en outre une chute nette du DPN globulaire chez les 12 malades étudiés dans ce sens.

Sur le plan génétique, le défaut se transmet suivant le mode récessif.

(Les auteurs signalent également que sur 2 hétérozygotes étudiés un avait un test d'autohémolyse légèrement positif mais diminué par le glucose.

D'autre part le seul hétérozygote étudié sur le plan du contenu cellulaire en ATP avait un taux d'ATP globulaire normal et ce taux s'abaissait de 31,6 % durant les 8 heures d'incubation).

oOo

Nous voudrions maintenant exposer la méthode de dosage de la P.K. et rapporter 4 nouvelles observations d'ictères hémolytiques congénitaux non sphérocytaires avec déficit en pyruvate-kinase, découverts dans 4 familles différentes et étudiés dans le service du Professeur René FAUVERT (service des Isotopes et Laboratoire Central de l'Hôpital BEAUJON à Clichy, Seine).

Trois de ces malades étaient connus et suivis depuis leur enfance par le Docteur J. MALLARME et c'est seulement la pratique systématique de certains dosages d'enzymes globulaires qui a permis de les classer dans le cadre présent.

oOo

Nous ne rapportons ici que les résumés de ces observations dont les faits les plus notables sont par ailleurs colligés en deux tableaux synoptiques à la fin de ce chapitre.

oOo

DOSAGE DE LA PYRUVATE-KINASE

La méthode de dosage utilisée est une méthode spectrophotométrique dérivée de celle de BUCHER et PFLEIDERER légèrement modifiée.

PRINCIPE

Dans l'hémolysat sur lequel est effectué le dosage, le phosphoénol pyruvate (PEP) est converti en pyruvate (P) en présence d'adénosine-diphosphate (ADP) sous l'action de la pyruvate-kinase (P.K.).

PHOSPHOENOLPYRUVATE

ADP

ATP

Pyruvate
Kinase

PYRUVATE

Déshydrogénase
lactique

LACTATE

DPNH $\longrightarrow$ DPN

Le pyruvate formé durant cette réaction est à son tour converti en lactate (L) par la deshydrogénase lactique (LDH) en présence de DPNH, qui lui-même est simultanément converti en DPN.

Si on ajoute en quantité suffisante ADP - LDH - DPNH cette conversion du DPNH en DPN ne dépend plus que de l'activité de la P.K. Or elle peut être suivie en mesurant la diminution de densité optique à $340\text{ m}\mu$, à 37° , au spectrophotomètre de Beckman.

TECHNIQUE

I - Préparation

a - L'hémolysat

- Les hématies, recueillies à partir d'un prélèvement hépari sont lavées 3 fois avec une solution de Cl Na à 9 ‰.
- On met ensuite en suspension :
 - + 1 ml. d'hématies
 - + 1,5 ml de solution de ClNa à 9 ‰
- On calcule l'hématocrite (Hte) sur cette suspension (Il est en moyenne de 30 % à 35 %).
- L'hémolysat est alors réalisé avec =
 - 0,8 ml de tampon triéthanolamine pH 7,5 M/20
 - + 1,6 ml de solution de ClNa à 9 ‰
 - + 0,1 ml de suspension d'hématies.
- Cet hémolysat est congelé et décongelé 3 fois de suite. pour assurer une hémolyse aussi complète que possible.

b - Les réactifs

- Tampon Triéthanolamine M/20 pH = 7,5
 - 7,6 ml triéthanolamine
 - + 15 ml HCl 2 N
 - + 2 g éthylène diamine tétracétate disodique
 - et H₂O distillée QSP → 1000 ml
- Chlorure de potassium (ClK) M/2
 - 3,725 g pour 100 ml.
- Sulfate de magnésium (SO₄Mg) M/2
 - 12,325 g pour 100 ml.
- Phosphoénolpyruvate : sel de tricyclohexylammonium
 - 0,0465 g dans 10 ml d'H₂O distillée.
- ADP , Na₃
 - 20 mg dans 2 ml d'H₂O distillée

- DPNH

20 mg dans 2 ml d'H₂O distillée

- LDH

5 mg/ml.

II - Dosage

- Dans une cuve de quartz :

. tampon triethanolamine	0,5 ml
. ClK 0,5 M	0,45 ml
. SO ₄ Mg 0,5 M.....	0,05 ml
. Phosphoénolpyruvate	0,45 ml
. ADP , Na ₃	0,066 ml
. DPN H.....	0,04 ml
. LDH	0,04 ml
. H ₂ O distillée	1,1 ml.

- On y ajoute 0,3 ml d'hémolysat

- On déclenche le chronomètre à ce moment.

- On lit ensuite à 340 m μ toutes les 2 minutes pendant 14 minutes. La réaction est linéaire durant cette période.

III - Unités - Calculs :

Les valeurs de P.K. activité sont exprimées en unités arbitraires : une unité = l'activité résultant de la conversion de 1 micro-mole de DPNH en DPN, par minute, par 10¹⁰ érythrocytes , à 37°, et aux conditions de dosage ci-dessus.

Ces unités sont calculées suivant la formule :

$$\frac{\Delta_o \text{ min.}}{2,07} \times \frac{100}{\text{Hte}} \times 100 = \text{Unité P.K.}$$

Δ_o = variation de densité optique.

CRITIQUE

Il faut signaler une grande variabilité des résultats liée uniquement à la technique du dosage. Ainsi, on peut trouver des variations d'un jour à l'autre chez un même malade et même d'un dosage à l'autre, pour des dosages simultanés sur un même échantillon.

Ces écarts cependant ne débordent pas la zone de normalité définie statistiquement par : $m \pm 2\sigma$ (moyenne $\pm$ 2 écarts -types).

oOo

OBSERVATIONS

OBSERVATION I : G. G.

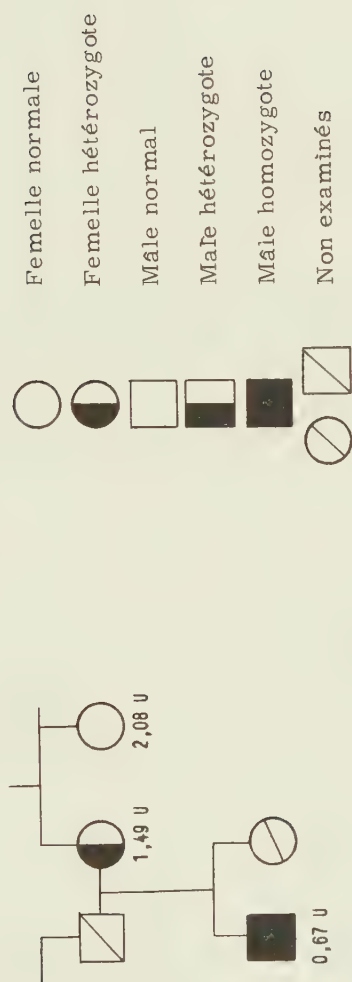
- Garçon né en octobre 1946.
- Première grande poussée hémolytique à l'âge de 6 mois, avec ictère et splénomégalie, ayant nécessité plusieurs transfusions.
- Pendant toute l'enfance persistance d'une anémie avec subictère subissant des recrudescences.
- A l'âge de 14 ans, on note un retard pondéro-statural, sans développement pubertaire et quelques anomalies morphologiques crânio-faciales (crâne volumineux, nez court et retroussé) mais sans aspects radiologiques anormaux "en poils de brosse".
 - L'anémie oscille entre 2 et 3 millions, normochrome, avec les signes habituels de l'hémolyse (bilirubine à 39 mg % presque totalement indirecte - élévation du stercobilinogène fécal (1600 mg/24 h.) - augmentation de l'index hémolytique).
 - Il n'y a pas de sphérocytose mais tendance à la macrocytose La réticulocytose est élevée (18 %). Quelques hématies présentent des crénelures assez nettes.
 - Il n'y a pas d'hémoglobines anormales.
 - La résistance globulaire osmotique est normale.
 - L'épreuve d'autohémolyse à 37° pendant 48 h. donne des résultats de 3,9 % pour le sang total et 12,9 % pour le sang avec glucose.

- Les dosages enzymatiques donnent les résultats suivants :
 - . Glucose 6 phosphodéshydrogénase (G6PD) : 610 unités
 - . Pyruvate -kinase (P.K.) = 0,67 unité
 - . Glutathion réduit (G.S.H.) = 67 mg
 - . Glutathion réduit après phénylhydrazine : 56 mg
- La survie apparente des hématies marquées au radio-chrome 5I est de 20 jours sans trappage splénique préférentiel.
- Une splénectomie est pratiquée à l'âge de 14 ans.
- Dans les 3 années qui suivent, persistent un subictère, une anémie, moins intense qu'avant l'intervention, le chiffre des globules rouges restant supérieur à 3,5 millions.

La puberté s'est faite peu de temps après la splénectomie. Le développement pondéro-statural est devenu normal.

- Sur le plan familial et génétique :
 - Il n'existe aucun cas analogue dans la famille.
 - La mère du malade a un taux de P.K. de 1,49 Unité
Elle peut donc être considérée comme porteur hétérozygote de la tare.
 - Une tante maternelle du malade est normale (2,08 Unités).

OBSERVATION I - Famille G..



OBSERVATION II - C.I.

- Garçon né en 1949.
- A présenté dès sa naissance un ictère hémolytique néo-natal avec anémie très intense.
- A l'âge de 1 an la persistance de l'anémie hémolytique a conduit à faire pratiquer une splénectomie. Après celle-ci une stabilisation relative est observée avec cependant anémie entre 3 et 3,5 millions et subictère permanent. Quelques poussées plus intenses surviennent de temps en temps.
- A l'âge de 14 ans on ne note aucune anomalie morphologique, pas de trouble du développement pondéro-statural, et développement pubertaire normal pour l'âge.
- Sur le plan hématologique, on note :
 - . absence de sphérocytose
 - . tendance à la macrocytose
 - . réticulocytose élevée
 - . résistance globulaire osmotique, normale
- Sur le plan biochimique, les dosages enzymatiques donnent :
 - . G 6 P D = 701 unités
 - . P. K. = 0,37 unité
- Sur le plan familial et génétique :
 - . Il n'existe aucun autre cas dans la famille
 - . Le père et la mère du malade ont respectivement des taux de P. K. de 1,50 et 1,26 unités et sont porteurs hétérozygotes de la tare.
 - . Une soeur aînée et un frère plus jeune ont, eux, des taux respectifs de 1,13 et 1,57 unités et sont aussi porteurs hétérozygotes de la tare.

OBSERVATION II : Famille C..

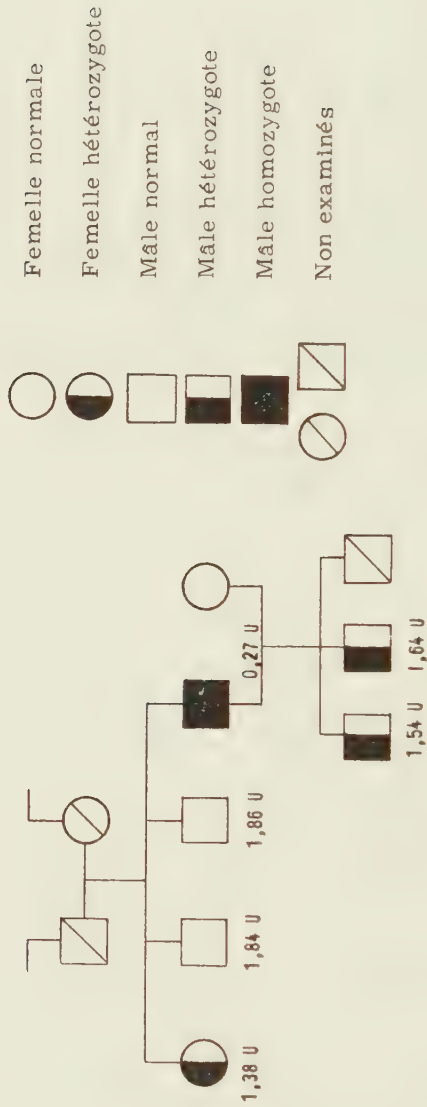


OBSERVATION III - P. P. .

- Homme de 31 ans, hospitalisé pour un ictère hémolytique.
- Les renseignements recueillis sur la petite enfance du malade sont assez imprécis. On sait cependant qu'à l'âge de 3 ans existait une anémie grave et que, pendant les premières années de la vie, l'enfant était pâle mais sans ictère. Aucun retentissement sur la croissance.
- La première poussée de pâleur qui se voit accompagnée d'ictère est survenue à 18 ans.
- Depuis des poussées analogues se répètent à intervalles de quelques mois, ayant tendance à se rapprocher, précédées ou accompagnées de manifestations allergiques cutanées à type d'urticaire.
- Lors de l'hospitalisation, on note :
 - . une pâleur avec subictère et une splénomégalie importante
 - . la bilirubine est à 32 mg entièrement libre.
 - . l'anémie est très modérée à 3,2 millions, légèrement hypochrome. La réticulocytose est à 18 %. Il n'y a pas de sphérocytose.
 - . la résistance globulaire osmotique est normale.
 - . l'épreuve d'autohémolyse à 37° pendant 48 h. donne des résultats de 4,5 % pour le sang total et 6,8 % pour le sang avec glucose.
 - . sur le plan biochimique les dosages pratiqués donnent :
 - . G.6.P.D. = 464 unités
 - . P.K. = 0,55 unité
 - . G.S.H. = 65 mg
 - . G.S.H. après phénylhydrazine = 58 mg
 - . La survie apparente des hématies marquées au radiochrome 51 est de 22 jours sans trappage splénique préférentiel.

- La cholécystographie montre de nombreux calculs vésiculaires transparents.
- Sur le plan familial et génétique :
 - . Il n'existe aucun cas analogue chez les ascendants, les collatéraux ou les descendants de ce malade.
 - . Deux des enfants du malade ont des taux de P.K. de 1,54 et 1,64 unités, une soeur du malade a 1,38 unité.
 - . Ces 3 sujets peuvent être considérés comme hétérozygotes
 - . Deux frères du malade ont des taux de P.K. de 1,84 et 1,86 unités, plus bas que chez des sujets normaux mais supérieurs à la limite de 1,73 donnée par TANAKA et coll. comme indiquant la présence de la tare à l'état hétérozygote. Ces sujets doivent donc être considérés comme normaux.

OBSERVATION III - Famille P.



OBSERVATION IV - R. M.

- Homme né en 1930.

- Dans les antécédents on trouve :

- . Un ictère néo-natal anormalement intense et prolongé
- . Les premières années de la vie semblent avoir été normales.
- . A l'âge de 5 ans, ictère durant plusieurs semaines.
- . Nouvelle poussée à l'âge de 13 ans.
- . A 14 ans, découverte d'une splénomégalie

Les examens pratiqués alors confirment l'existence d'une anémie hémolytique avec un chiffre de globules rouges compris entre 2,5 et 3 millions, sans sphérocytose.

- . A 18 ans, une splénectomie est pratiquée après laquelle le subictère persiste avec des poussées.
- . A 21 ans, des radiographies du crâne confirment les anomalies morphologiques cliniques avec augmentation de la hauteur verticale de la boîte crânienne, épaississement de la voûte crânienne, sans aspect "en poils de brosse".

Un bilan hématologique précise les caractères de cette anémie hémolytique où il n'y a pas de sphérocytose mais une macrocytose, une formation rapide de crénelures des hématies.

La réticulocytose est à 15 % pour 3,5 millions d'hématies.
La résistance globulaire osmotique est normale.

- Dans les années qui suivent, le subictère est permanent mais le malade mène une vie normale.

- . A l'âge de 31 ans, il subit une cholécystectomie.

- En 1963, il est possible de pratiquer l'étude de l'hémolyse à l'étuve

qui donne un résultat de 44 % pour le sang total et de 61 % pour le sang avec glucose.

- De même on pratique des dosages biochimiques qui donnent :

. G. 6. P. D. = 535 unités

. P. K. = 0,34 unité

. C. S. H. = 87 mg

. G. S. H. après phénylhydrazine = 87 mg

- Sur le plan familial et génétique :

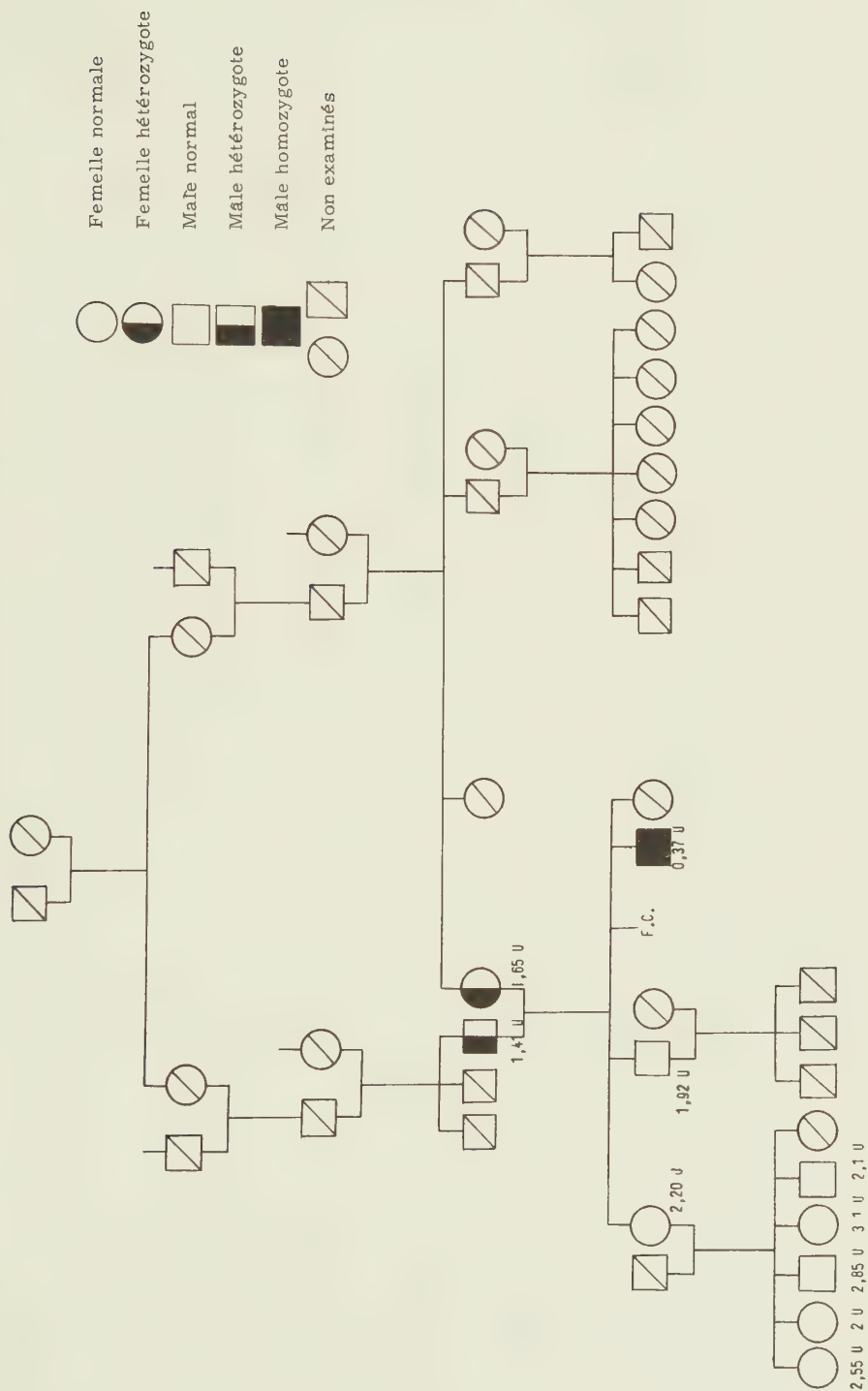
. aucun autre cas d'anémie hémolytique congénitale n'existe dans cette famille.

. Le père et la mère du malade ont respectivement des taux de P. K. et 1,41 et 1,65 unités et sont porteurs hétérozygotes de la tare.

. Une sœur du malade a 2,20 unités et est normale. Parmi les enfants de celle-ci 5 sur 6 ont pu être étudiés. Ils sont tous normaux.

. Un frère du malade à 1,92 unités.
Il est aussi normal.

OBSERVATION IV - Famille R.



ETUDE BIOLOGIQUE DES ERYTHROCYTES

	% d'hémolyse à 37° en 48 h.		G. 6. P. D.	P. K.	G. S. H. (mg) p. 100 ml	G. S. H. après phénylhydrazine (mg) p. 100 ml.
	Sang total	Sang avec glucose				
<u>OBS. I = G. G.</u>	3, 9	12, 9	610 u.	0, 67 u.	67	56
<u>OBS. II = C. I.</u>			701 u.	0, 37 u.		
<u>OBS. III = P. P.</u>	4, 5	6, 8	464 u.	0, 55 u.	65	58
<u>OBS. IV = R. M.</u>	44	61	535 u.	0, 34 u.	87	87

OBSERVATIONS CLINIQUES ET HÉMATOLOGIQUES

	OBS. I : G. G. ♂ né en 1946	OBS. II : C. I. ♂ né en 1949	OBS. III : P. P. ♂ né en 1952	OBS. IV : R. M. ♂ né en 1950
Début clinique et Evolution de l'hémolyse	Grande crise hémolytique à 6 mois. Anémie et icterus chroni- ques depuis.	Grande hémolyse néo- natale. Anémie et icterus chro- niques depuis.	Anémie de l'enfance depuis l'âge de 3 mois. Crises d'hémolyse de- puis l'âge de 10 ans.	Grande hémolyse néo- natale. Ictère néonatal. Crises répétées depuis.
Signes cliniques				
- Ictère	+	+	+	+
- Anémie	+	+	+	+
- Splénomégalie	+	+	+	+
- Anomalies osseuses crâno-faciales	+	?	+	+
- Lithiase vésiculaire	?			
- Développement pondéro- statural	normal	normal	normal	normal
- Développement puber- taire	out	non	non	out
Signes hématologiques				
- G.R.	2 à 3 M	1,5 à 2 M	3 à 3,5 M	2 M
- Macrocytose	+	+	0	+
- Sphérocytose	0	0	0	0
- Réticulocytose	++	++	++	++
- Crénélures globulaires	+	0	0	+
- Résistance globulaire osmotique	normale	normale	normale	normale
- Survie apparente des hématies marquées	20 jours		22 jours	
- Bilirubinémie	augmentée	augmentée	augmentée	augmentée
Splénectomie				
- Age	à 14 ans	à 2 ans		à 18 ans
- Résultats sur :				
- G.R.	35 à 4 M	3,5 M		3 à 3,5 M
- Réticulocytose	++	++	augmentée	++
- Bilirubinémie	augmentée	augmentée		augmentée
- Rythme des crises d'hémolyse	diminué	diminué	diminué	diminué
- Croissance et pu- berté	+	?		+

DISCUSSION

Ces 4 observations confrontées avec les publications étrangères permettent aujourd'hui de dresser un tableau clinique, hématologique, biologique et génétique de l'anémie hémolytique par déficit en pyruvate-kinase.

ETUDE CLINIQUE

La multiplication des observations fait apparaître une grande variabilité du tableau clinique selon les cas. A l'intérieur d'une même famille, pour un déficit quantitatif du même ordre, tel enfant est porteur d'un syndrome hémolytique grave, tel autre peut ne pas avoir de signes cliniques. Il en était ainsi dans une des fratries de OSKI et DIAMOND.

Le début clinique de l'affection remonte souvent à l'enfance.

Il est habituellement très précoce, dans la première année ou les premiers mois de la vie (Obs. I et III) et même dans la période néo-natale pour la moitié environ des cas jusqu'ici rapportés (Obs. II et IV).

Ce début est variable. Il peut se faire sur le mode d'une anémie moyenne ou d'un ictère prolongé, mais aussi chez quelques malades, l'ictère hémolytique néo-natal est d'une gravité telle qu'il nécessite l'exsanguino-transfusion. Cela a été le cas pour des malades de BOWMAN et PROCOPIO, de TANAKA et VALENTINE et de OSKI et DIAMOND. Cependant à notre connaissance il n'a pas été jusqu'ici mentionné de signes d'ictère nucléaire consécutif à une hémolyse par déficit en pyruvate-kinase.

Dans les premiers mois, et les premières années de la vie, l'intensité de l'hémolyse (crises hémolytiques aiguës, graves, avec ictère, anémie avec chiffre d'hématies inférieur à 2 millions, splénomégalie) est telle qu'elle peut mettre la vie de l'enfant en danger et qu'elle fait discuter et parfois décider la splénectomie d'urgence.

Plusieurs cas mortels dans la première enfance ont été rapportés dans la très importante étude généalogique de BOWMAN et PROCOPIO, parmi des collatéraux d'enfants dont le déficit en pyruvate--inase a été ultérieurement mis en évidence.

La splénectomie dans les deux premières années de la vie a été pratiquée chez des malades de BOWMAN et PROCOPIO, de OSKI et DIAMOND et dans notre observation n° II.

L'hémolyse peut également se révéler beaucoup plus tard, dans l'adolescence ou à l'âge adulte, mais on retrouve alors, le plus souvent, la notion d'un ictère néo-natal anormalement prolongé ou celle d'une pâleur persistante depuis l'enfance, comme cela est le cas dans notre observation n° II.

Passées les premières années le tableau est celui d'une anémie hémolytique chronique, plus ou moins sévère (en règle générale d'intensité modérée), relativement stable et dépourvue des grandes poussées hémolytiques qui caractérisent la sphérocytose héréditaire ou le déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase. Pâleur, sub-ictère, splénomégalie, avec des variations momentanées sont des signes à peu près constants. Les urines sont foncées. Les selles sont hypercolorées. Il n'y a pas d'hépatomégalie. Comme dans la maladie de Minkowsky-Chauffard, l'anémie est souvent remarquablement bien tolérée par les jeunes malades. Mais ceci n'est pas constant. Si certains ont un taux d'hémoglobine suffisant pour n'avoir pas besoin de transfusions sanguines et peuvent mener une vie presque normale, chez d'autres au contraire, les transfusions doivent être répétées et un malade de TANAKA en a reçu plus de 150 avant l'âge de 33 ans.

Des anomalies osseuses ont été signalées au cours de la première enfance notamment par BOWMAN et PROCOPIO qui, chez plusieurs des jeunes enfants étudiés par eux, notent le volume excessif du crâne, la saillie des bosses frontales, l'épaississement des os de la voûte crânienne, ces déformations étant régressives avec l'âge et après splénectomie. Chez deux de nos malades (Obs. I et IV) âgés de 18 et 34 ans sont notés une élévation de la voûte crânienne, une saillie de l'os frontal un aplatissement de la base du nez avec "hypertélorisme" donnant un aspect général assez voisin du "faciès adénoïde". Cet aspect est tel que ces deux sujets qui n'ont entre eux aucun lien de parenté, offrent une ressemblance morphologique frappante. Radiologiquement on constate un simple épaississement de la

voûte crânienne sans modification de la trame osseuse, sans aspect "en poils de brosse" .

Dans une autre de nos familles, le déficit en pyruvate-kinase coexistait avec une bifidité des pouces sans que l'on puisse établir de liens entre les deux tares (Obs. IV).

Comme au cours de toute hémolyse prolongée la lithiase biliaire est possible. Elle est notée chez deux malades (Obs. III et IV).

L'état général est satisfaisant chez nos quatre malades.

La puberté retardée chez deux (Obs. I et IV) s'est effectuée normalement après splénectomie.

Deux malades sont mariés. L'un est père de 3 enfants (Obs. III).

On ne note ici non plus aucun stigmate d'ictère nucléaire. Le psychisme est normal. Un malade cependant (Obs. IV) est atteint de psychose dépressive récidivante, sans rapport semble-t-il avec l'affection hématologique.

ETUDE HEMATOLOGIQUE

Le chiffre des globules rouges relativement stable chez chaque malade varie grandement d'un cas à l'autre avec des extrêmes au-dessous de 2 millions et au-dessus de 4 millions. L'anémie manque dans quelques cas cependant authentifiés par l'effondrement de la pyruvate-kinase érythrocytaire. (TANAKA et VALENTINE). Le degré d'anémie ses variations dépendent à la fois du degré d'hémolyse et de la capacité de compensation médullaire.

L'anémie est normochrome, légèrement mais nettement hypochrome dans un de nos cas (obs. III).

La macrocytose est signalée par la plupart des auteurs, et retrouvée dans les observations I-II-IV . Des déformations globulaires sont notées plus rarement : ce sont , à côté de l'anisocytose et de la poikilocytose, la présence assez particulière de crénelures à la périphérie des globules rouges (Obs. I et IV) et très rarement celles d'ovalocytes signalés par BOWMAN et PROCOPIO, et de quelques sphérocytes retrouvés par OSKI et DIAMOND (mais on n'a jamais l'aspect sphérocytaire de la maladie de Minkowsky-Chauffard).

La réticulocytose est constante, élevée, supérieure à 10 % dans les 4/5 des cas, souvent aux environs de 20 et 30 % (Obs. IV). C'est une des plus importantes réticulocytoses sanguines des hémolyses chroniques. Elle peut s'accompagner d'une érythroblastose périphérique.

Le myélogramme est très fortement normoblastique. Son aspect est celui d'une hémolyse constitutionnelle. Il n'y a pas d'anomalie des érythroblastes.

Globules blancs et plaquettes sont normaux.

La résistance globulaire aux solutions hypotoniques est normale.

L'autohémolyse à l'étuve en 48 h selon la technique de SELWYN et DACI E a été pratiquée dans la plupart des cas publiés, qui dans leur grande majorité répondent au type II à savoir autohémolyse intense, augmentée par l'adjonction de glucose (obs. IV). Mais le fait n'est pas constant soit que l'autohémolyse reste modeste (Obs. I) soit qu'elle ne soit pas augmentée ou même qu'elle soit plus ou moins corrigée par le glucose, soit enfin qu'elle réponde franchement au type I : autohémolyse normale ou à peine augmentée (Obs. III) (et dans la littérature de tels cas ont été également signalés par BUSCH et par TANAKA, VALENTINE et SCHNEIDER). Aucune différence clinique, ni hématologique ne permet de distinguer les cas entrant dans la catégorie du type I de ceux plus fréquents entrant dans la catégorie du type II. Les déficits en pyruvate-kinase sont par ailleurs du même ordre de grandeur dans les uns et les autres. Aucune explication n'apparaît avec évidence pour ces divergences de comportement des hématies déficientes en pyruvate-kinase vis-à-vis de l'hémolyse in vitro. Des études portant d'une part sur l'ensemble des métabolismes érythrocytaires et d'autre part sur les propriétés physico-chimiques des pyruvates-kinases seront nécessaires pour apporter la solution de ce problème. On peut évoquer la possibilité de l'association des troubles métaboliques autres que ceux dus au seul déficit enzymatique et celle d'anomalies propres de l'enzyme.

La durée de vie des hématies a été mesurée dans plusieurs cas par BOWMAN et PROCOPIO, par TANAKA, VALENTINE et MIWA, par WALLER et LOEHR. Elle a été trouvée généralement très diminuée chez les jeunes enfants de BOWMAN et PROCOPIO, la disparition des hématies marquées au radio-chrome auto-transfusées se faisait selon 2 courbes exponentielles avec des $T_{1/2}$ de 0,7 et 2,9 jours pour la 1^{re} pente et de 8,3 et 15,3 jours pour la 2^e pente, ce qu'on interprète comme la présence d'une double population d'hématies à durée de vie très différente. Dans les 2 observations (Obs. I et III) où cette épreuve aux hématies marquées a été effectuée on observe des résultats notablement différents : la survie apparente

des hématies est très modérément diminuée (20 à 22 jours pour des chiffres normaux de 24 à 30 jours). Le contraste évident entre les signes d'une hyperhémolyse intense et l'absence - contrôlée - d'une première courbe de disparition du Cr 51 répondant éventuellement à la présence d'hématies à survie très courte, conduit à supposer l'existence d'un syndrome de Shunt et celle d'une destruction intra-médullaire.

Pour terminer cette étude biologique, signalons enfin que l'hémolyse se traduit par une hyperbilirubinémie de type indirect (bilirubine libre) en général modérée, ne dépassant que rarement 40 mg/litre, par l'urobilinurie et par une forte augmentation du stercobilinogène.

ETUDE BIOCHIMIQUE

Le dosage de la pyruvate-kinase globulaire, effectué selon une technique dérivée de celle employée par TANAKA, s'évalue en unités. Normalement, elle est en moyenne de 2,66 unités ($\sigma = 0,49$). Chez les malades anémiques, la pyruvate-kinase est en moyenne de 0,6 unités ($\sigma = 0,19$). Chez nos 4 malades elle est respectivement de 0,67 - 0,37 - 0,34 et 0,55 unité. Ces chiffres sont entièrement comparables à ceux des observations étrangères qui sont unanimes pour retrouver un taux de pyruvate-kinase inférieur à 0,80 unité.

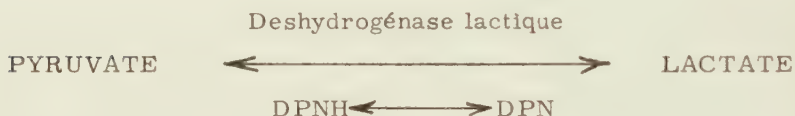
Il n'y a pas de corrélation évidente entre l'importance du déficit enzymatique et la gravité clinique. Plus encore nous avons déjà vu que, dans une même fratrie, et pour un déficit quantitatif de même valeur OSKI et DIAMOND signalent tel enfant porteur d'une anémie hémolytique sévère et tel autre n'ayant aucun signe clinique.

La découverte du déficit en pyruvate-kinase a fourni l'explication des troubles biochimiques qui avaient été décelés dans les anémies hémolytiques héréditaires répondant au type II de SELWYN et DACIE et qui ont été précisées depuis.

L'anomalie de la glycolyse était prouvée par les faits suivants :

- non correction de l'autohémolyse in vitro par le glucose mais correction par l'ATP,
- Réduction de l'utilisation du glucose par les hématies signalée par DACIE et SELWYN en 1954,

- Diminution du taux de l'ATP globulaire et sa baisse rapide lors de l'incubation des hématies in vitro (notées dans les observations rapportées par ROBINSON, LODER et de GRUCHY, par BRUNETTI et ses collaborateurs, par WALLER et LOEHR, par OSKI et DIAMOND). L'absence de régénération de l'ATP étant directement en rapport avec le déficit en pyruvate-kinase.
- Accumulation du 2-3 diphosphoglycérate (ROBINSON, LODER et de GRUCHY).
- Défaut d'utilisation du radio-phosphore 32 par les hématies et de son incorporation dans l'ATP signalé par PRANKERD.
- On a également décrit une diminution du diphospho-pyridine nucléotide (DPN). Celle-ci s'expliquerait par la diminution du pyruvate disponible pour être converti en lactate par la déshydrogénase lactique selon une réaction au cours de laquelle le DPNH est oxydé en DPN.



Les autres enzymes globulaires sont normaux ou élevés (aldolase, 3-phosphoglycérate, 2-3 diphosphoglycératemutase, enolase, déshydrogénase lactique, glucose 6-phospho-déshydrogénase, phosphatase acide, cholinestérase, arginase, arginosuccinase, fumarase, glyoxalase).

Le glutathion réduit est normal, de même que sa stabilité à la phénylhydrazine.

L'hémoglobine est qualitativement normale.

ETUDE ETIOLOGIQUE ET GENETIQUE

La maladie se rencontre dans les deux sexes (bien que nos 4 observations concernent des sujets masculins). Jusqu'ici elle n'est décrite que dans la race blanche et essentiellement chez des européens ou des descendants d'européens. Un seul cas, rapporté par TANAKA, est d'ascendance Mexicaine.

Si deux ou plusieurs membres d'une fratrie peuvent être atteints, le cas reste habituellement isolé dans la famille. (Ainsi en est-il dans nos 4 observations). Les parents ne paraissent pas atteints. Si bien que, devant un de ces cas d'ictère hémolytique, on serait cliniquement plutôt tenté de penser à une hémolyse acquise qu'à une hémolyse constitutionnelle, n'étaient son début très précoce et sa persistance ensuite.

En réalité toutes les études génétiques, avec dosages enzymatiques systématiques des érythrocytes familiaux, montrent que le déficit en pyruvate-kinase est une tare héréditaire. Elles concordent toutes pour affirmer que la tare se transmet comme un caractère récessif, ou plutôt comme un caractère semi-dominant. Les malades sont porteurs homozygotes de la tare et ont un taux de pyruvate-kinase globulaire, presque toujours inférieur à 25 % du taux normal en (moyenne 0,6 unité - σ = 0,19 pour nos 4 observations). Les parents, cliniquement et hématologiquement normaux, sont porteurs hétérozygotes de la tare et leur taux de pyruvate-kinase globulaire est voisin de 50 % du taux normal (en moyenne 1,5 Unité - σ = 0,20 pour les 13 hétérozygotes actuellement étudiés). (Valeur normale = 2,60 unités - σ = 0,49). Dans la fratrie on peut retrouver, en dehors des malades homozygotes, des sujets hétérozygotes d'apparence saine et déficitaires de 50 %, et des sujets indemnes avec 100 % de pyruvate-kinase érythrocytaire. Dans la grande majorité des cas, les résultats chiffrés des dosages permettent de départager facilement les sujets indemnes, les hétérozygotes et les homozygotes, ces derniers étant les seuls malades. Cependant assez fréquemment aussi l'hésitation est permise entre un sujet normal ayant un taux de Pyruvate-kinase bas et un sujet hétérozygote ayant un taux relativement élevé. De la même façon, la limite de séparation n'est pas toujours nette entre homozygote et hétérozygote.

Dans la plupart des observations publiées les conclusions génétiques sont concordantes et harmonieuses. On retrouve un taux de pyruvate-kinase érythrocytaire de 25% pour les homozygotes, de 50 % pour les hétérozygotes et le taux de pyruvate-kinase leucocytaire est normal. Il faut cependant noter l'observation insolite de BUSCH qui a rencontré dans une même famille, un déficit en pyruvate-kinase du même ordre de grandeur à la fois chez des enfants atteints, ané-

miques et chez plusieurs autres membres, sains de la famille. Il signale d'autre part un déficit de la pyruvate-kinase leucocytaire. Il s'agit peut être d'une variante de la maladie.

D'ailleurs, d'autre part, aux anomalies quantitatives de l'enzyme semblent s'ajouter, au moins dans quelques cas, des altérations qualitatives, objectivées notamment par WALLER et LOEHR : ceux-ci ont signalé que chez leurs malades la constante de Michaelis de la pyruvate-kinase était 2 à 4 fois plus haute que celles des hématies normales, ce qui traduirait la formation d'un enzyme pathologique à activité pour le substrat plus faible que celle de l'enzyme normal.

La tare n'a apparemment, aucun lien avec les groupes sanguins et les types d'hémoglobine. La consanguinité des parents hétérozygotes se retrouve dans quelques observations (dont notre obs. n° IV).

Dans l'observation n° II, le déficit familial en pyruvate-kinase coexiste avec une autre tare transmise, la bifidité des poudres, sans que l'on puisse établir de liens entre ces deux tares.

Jusqu'à présent, il est impossible de fixer la fréquence de la tare latente, qui ne sera connue que par le dosage systématique de la pyruvate-kinase dans une large population prise au hasard.

L'hémolyse par déficit en pyruvate-kinase n'est pas sensibilisée par des agents externes, comme l'hémolyse d'autres déficits enzymatiques, les crises hémolytiques semblent spontanées et non provoquées.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Il est encore trop tôt pour fixer le profil évolutif et le pronostic de cette nouvelle maladie. Les cas en sont encore trop peu nombreux et leur observation trop limitée.

Le pronostic vital ne paraît guère être mis en cause, du fait de l'hémolyse, que dans la période natale et la première enfance.

Par la suite un état relativement stable est réalisé, ne nécessitant qu'inconstamment des transfusions sanguines.

Les développements pondéro-statural et pubertaire semblent bien le plus souvent normaux, puisque de nombreux malades non splénectomisés sont des adultes pourvus de descendance.

Dans quelques cas cependant la splénectomie semble avoir supprimé un certain retard pondéro-statural ou pubertaire.

Comme dans toute hémolyse chronique les sujets sont exposés à l'hémosidérose et à la lithiase biliaire (dont 2 de nos malades étaient atteints)

La durée de survie ne peut pas encore être déterminée au-delà de la 4^e décennie, les malades les plus âgés reconnus jusqu'ici ne dépassant guère 40 ans.

DISCUSSION THERAPEUTIQUE - LA SPLENECTOMIE

Il est habituel d'affirmer que les ictères hémolytiques congénitaux non sphérocytaires ne sont pas bénéficiaires de la splénectomie.

Cependant dans la moitié environ des cas publiés avec détail de déficit en P.K. des améliorations ont été signalées après splénectomie notamment par BOWMAN et PROCOPIO, et par TANAKA et VALENTINE.

De même, 3 sur les 4 cas que nous rapportons ont été aussi splénectomisés, avec profit. Comme le rapportent BOWMAN et PROCOPIO, ainsi que OSKI et DIAMOND, et comme ce fut le cas pour notre obs. II la splénectomie a même souvent été décidée dans les deux premières années de la vie, par nécessité; parce que l'enfant, en état d'anémie aiguë, était en danger de mort et que les transfusions ou exsanguino-transfusions étaient inopérantes.

Certes l'ablation de la rate n'aboutit jamais à une "guérison apparente" comme dans la sphérocytose héréditaire, . Elle ne modifie naturellement pas la tare, et ne fait pas non plus disparaître les stigmates d'hémolyse : l'hyperbilirubinémie persiste, la réticulocytose aussi, dont le taux augmente même encore, mais le chiffre des globules rouges s'élève notablement et se maintient plus élevé qu'avant. Le bénéfice est d'environ 1 million de globules rouges (Nos 3 sujets splénectomisés avaient environ 2,5 millions de globules rouges par

mm³ avant l'intervention ; ils se maintiennent actuellement autour de 3,5 millions).

Du fait de la correction partielle de l'anémie et de l'hémolyse l'état général du sujet s'améliore, ses possibilités d'activités augmentent et, chez l'enfant, les développements staturo-pondéral et pubertaire s'effectuent normalement (Obs. I et IV).

La recherche d'un trappage splénique des hématies marquées au radio-chrome 51 par la comparaison de l'évolution des rapports de la radio-activité notée par comptage externe en regard du coeur, du foie et de la rate a été donnée comme une bonne indication de la splénectomie.

Or dans le déficit en pyruvate-kinase elle est habituellement négative. En fait, sa valeur est relative.

Le partage hépato-splénique de fixation des hématies marquées est fonction de l'intensité de leur altération.

Si on altère expérimentalement les hématies par la chaleur on constate que pour un degré modéré de dénaturation (chauffage pendant 1 h. à 49°) le trappage des hématies est exclusivement splénique ; à un degré de plus (chauffage pendant plus longtemps ou à une température plus élevée) il est hépato-splénique ; enfin à une altération très profonde répond une captation purement hépatique.

Dans l'hypothèse d'une double captation hépatique et splénique, les comptages externes ne rendent pas compte de l'importance relative de la destruction dans chacun des 2 organes et l'épreuve est en défaut. BOWMAN et PROCOPIO en étudiant la radio-activité incluse dans la rate d'un malade atteint de déficit en pyruvate-kinase prélevée chirurgicalement, 2 jours après injection d'hématies marquées au radio-chrome 51 ont prouvé l'existence d'un trappage splénique. La splénectomie peut donc améliorer l'anémie en supprimant l'un des sièges de la destruction globulaire, et l'indication opératoire ne peut pas reposer sur l'épreuve de trappage spécifique.

oOo

Au total, la splénectomie n'est pas à proposer systématiquement, comme traitement des anémies hémolytiques congénitales par déficit en pyruvate-kinase, mais elle a quelques indications :

- les grandes crises hémolytiques de l'enfance,

- une anémie en permanence au-dessous de 3,5 millions de globules rouges par mm³ entraînant une altération de l'état général et un ralentissement des activités.
- la multiplication des transfusions rendues nécessaires par l'anémie, exposant à l'hémochromatose,
- le retard pubertaire.

En somme, ces indications sont celles de la splénectomie dans les hémolyses chroniques en général.

oOo

C O N C L U S I O N S

Les acquisitions fondamentales de ces dernières années en matière d'anémie hémolytique (l'isolement des érythroenzymopathies, la description des anomalies moléculaires de l'hémoglobine, et l'étude de la constitution chimique de la membrane de l'hématie) ont abouti à l'éclatement du groupe hétérogène des ictères hémolytiques héréditaires non sphérocytaires en un nombre sans cesse croissant d'entités biochimiques caractérisées parmi lesquelles les déficits de certains enzymes du cycle de dégradation anaérobie du glucose occupent une place de choix.

Ainsi, ce sont 4 cas d'ictère hémolytique congénital non sphérocytaire avec déficit en pyruvate-kinase, découverts dans 4 familles et étudiés dans le service du Professeur René FAUVERT, que nous avons rapportés.

Il semble (d'après l'étude de ces 4 cas) que les principales caractéristiques de la maladie soient :

- Sur le plan clinique :

- le début précoce, dès les premiers mois de la vie, l'intensité de l'hémolyse pouvant d'ailleurs à ce moment poser parfois le double problème du pronostic vital, d'une part, et de l'opportunité d'une splénectomie, d'autre part.
- l'évolution ultérieure qui se déroule sur le mode d'une anémie hémolytique chronique d'intensité modérée en règle générale, relativement stable, sans grande poussée hémolytique.
- la relative efficacité de la splénectomie enfin sur le plan thérapeutique.

- Sur le plan hématologique :

On a relevé comme caractères essentiels :

- l'absence de sphérocytose
- la tendance à la macrocytose
- la réticulocytose élevée
- la résistance globulaire normale aux solutions hypotoniques
- quant à l'épreuve de l'hémolyse à l'étuve selon SELWYN et DACIE pratiquée dans 3 cas elle permet de classer l'un d'eux dans le type II, tandis que les 2 autres ne répondent franchement ni au type I, ni au type II.

- Sur le plan biochimique :

Les dosages de pyruvate-kinase ont fourni dans les 4 cas des taux très diminués de l'ordre de 25 % la normale (respectivement : 0,67 - 0,37 - 0,34 et 0,55 unités).

- Sur le plan génétique , enfin :

L'étude partielle des 4 familles a confirmé la transmission récessive de la tare, en démontrant la présence d'une anomalie quantitative de l'enzyme dont le taux est de l'ordre de 50 % de la normale chez les parents, certains collatéraux et certains descendants, porteurs hétérozygotes de la tare.

oOo

Il faut pour terminer insister sur la fréquence relativement importante qui semble être celle de la maladie.

En effet depuis 1961, date où le déficit congénital en pyruvate-kinase a été décrit pour la première fois par TANAKA et VALENTINE une quarantaine de cas dans le monde en ont été rapportés ou signalés.

En France plus précisément, sur 25 cas d'anémie hémolytique congénitale non sphérocytaire et non hémoglobino-pathique étudiés partiellement sur le plan de l'enzymologie globulaire au laboratoire, 5 (dont les 4 que nous rapportons) ce sont révélés être dus à un déficit en pyruvate-kinase.

On conçoit aisément de quel intérêt serait la pratique systématique de ce dosage dans une large population prise au hasard pour connaître l'incidence exacte de la tare , notamment par le dépistage des formes hétérozygotes qui sont cliniquement inapparentes mais biologiquement identifiables.

oOo

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

R. FAUVERT

G. CORDIER

Vu, et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

BATY J. M. (1930)

"A case of congenital hemolytic jaundice with an unusually high percentage of reticulocytes".
Amer. J. Med. Sci. 179, 406.

BERNARD - DREYFUS (1963)

"Anémies hémolytiques héréditaires non sphérocytaires"
Press. Med. 71, 1067.

BOIVIN P. et MALLARME J. (1963). -

"Anémie hémolytique congénitale avec déficit en pyruvate kinase."
Presse Med. 71, 1412.

BOWMAN H.S. et PROCOPIO F. (1963)

"Hereditary non-spherocytic hemolytic anaemia of the pyruvate-kinase deficient type.
Ann. inter. Med. 58, 567.

BRUNETTI P., PUXEDDU A., NENCI G. et MIGLIORINI E. (1963)

"Hemolytic anaemia due to pyruvate-kinase deficiency"
The Lancet 2, 169.

BUSCH D. (1963)

"Congenital non spherocytic haemolytic anaemia due to deficiency in erythrocytic pyruvate-kinase - Report of 3 cases in one family"
IX Cong. Soc. Europ. Hemat. Lisbonne.

CABANES J. (1956)

"Contribution à l'étude des anémies hémolytiques constitutionnelles sans micro-sphérocytose".
Thèse - Paris.

CROSBY W.H. (1950)

"Hereditary non-spherocytic hemolytic anemia"
Blood 5 , 233.

DACIE J.V. (1960)

"The hemolytic anaemias : congenital and acquired "
Churchill, London - p. 171.

GRUCHY (DE) G.C. et LODER P.B. (1963)

"Red cell enzymes and co-enzymes in non-spherocytic congenital haemolytic anaemias".
IX Cong. Europ. Hemat. Lisbonne.

DE GRUCHY G.C. -, SANTAMARIA J.N. , PARSONS IC, CRAWFORD H. (1960).

"Non-spherocytic congénital hemolytic anemia".
Blood , 16 , 1371.

FEINBERG A.W. et WATSON J. (1951)

"Norspherocytic chronic hemolytic anemia with basophilic stippling : report of a case in a negro"
Blood 6 , 357.

HADEN R.L. (1947)

"A new type of hereditary hemolytic jaundice without spherocytosis".
Amer. J. Med. Sci. 214, 255.

HOLLIDAY T.D.S. (1953)

"Famillial non spherocytic hemolytic anaemia"
J. Clin. Path. 6 , 219.

KAPLAN E. et ZUELZER W.W. (1950)

"Familial non-spherocytic hemo'ytic anemia"
Blood 5 , 811.

KAPLAN E. et ZUELZER W.W. (1950)

"Erythrocyte survival studies in chilhood. III. Unusual familial hemolytic anemias associated with intrinsic erythrocyte abnormality".
J. Lab. Clin. Med. 36 , 524.

LARIZZA P., BRUNETTI P., GRIGNANI F. (1963)

"Biochemistry and genetics of the erythrocyte PK - deficiency"

IX Cong. Soc. Europ. Hemat. - Lisbonne.

MALLARME J., BOIVIN P. (1963)

"Nouvelles observations d'ictère hémolytique congénital non-sphérocytaire avec déficit en pyruvate-kinase".

IX Cong. Soc. Europ. Hemat. Lisbonne.

MOTULSKY A.G., CROSBY W.H., RAPPAPORT H. (1954)

"Hereditary nonspherocytic hemolytic disease

A study of a singular familial hemolytic syndrome".

Blood, 9, 749.

MOTULSKY A.G., GABRIO B.W., BURKHARDT J., FINCH C.A. (1955)

"Erythrocyte carbohydrate metabolism in hereditary hemolytic anemias"

Amer. J. Med. 19, 291.

OSKI F.A., DIAMOND L.K. (1963)

"Erythrocyte pyruvate-kinase deficiency resulting in congenital non spherocytic hemolytic anemia".

New England. J. Med. 269, 763.

PRANKERD T.A.J. (1957)

"Inborn errors of metabolism in red cells in congenital. hémolytic anemias"

Amer. J. Med. 22, 724.

ROBINSON M.A., LODER P.B., DE GRUCHY G.C. (1961)

"Red cell metabolism in non spherocytic congenital haemolytic anaemia".

Brit. J. Haemat., 7, 327.

SELWYN J.G., DACIE J.V. (1954)

"Autohemolysis and other changes resulting from incubation

in vitro of cells from patients with congenital hemolytic anemia"

Blood, 9, 414.

TANAKA K.R., VALENTINE W.N., MIWA S. (1962)

"Pyruvate-kinase deficiency in hereditary non spherocytic hemolytic anemia"
Blood, 19, 267.

TANAKA K.R., VALENTINE W.N., SCHNEIDER A.S. (1963)

"Pyruvate-kinase deficiency in hereditary non spherocytic hemolytic anemia. An. in born error of metabolism".
IX cong. Soc. Europ. Hemat. - Lisbonne.

THOMPSON W.P. (1939)

"Hemolytic jaundice"
Bull. N-Y. Acad. Med. 15, 177.

WALLER H.D., LOEHR G.W. (1963)

"Hereditary non spherocytic enzymopénic hemolytic anemias with pyruvate-kinase or 2-3 diphosphoglycerate mutase deficiency".
IX Cong. Soc. Europ. Hemat. - Lisbonne.

